FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1928

THÈSE

N° 157

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean Rault

Ancien Interne des Hôpitaux de Rennes

né le 9 novembre 1904 à Rennes (I. et V.)

SUR UNE NOUVELLE MÉTHODE DE DOSAGE DU SUCRE DANS LE SANG ET LES AUTRES HUMEURS DE DE L'ORGANISME

Président : M. Rathery, Professeur

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE ET C^ie^, ÉDITEURS
15, RUE RACINE, 15

1928

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1928 — **THÈSE** — N°.....

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean Rault

Ancien Interne des Hopitaux de Rennes

né le 9 novembre 1904 à Rennes (I. et V.)

SUR UNE NOUVELLE MÉTHODE DE DOSAGE DU SUCRE DANS LE SANG ET LES AUTRES HUMEURS DE DE L'ORGANISME

Président : M. Rathery, Professeur

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE ET Cie, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1928

LE DOYEN..... M. ROGER

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO
Physiologie	ROGER
Physique médicale	STROHL
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	LEMIERRE
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBE
Pathologie médicale	SICARD
Pathologie chirurgicale	LECÈNE
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	Léon BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY
Clinique médicale	CARNOT BEZANÇON ACHARD WIDAL
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET HARTMANN LEJARS
Clinique ophtalmologique	GOSSET
Clinique urologique	TERRIEN LEGUEU
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE BRINDEAU JEANNIN
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE
Clinique thérapeutique chirurgicale	VAQUEZ
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL
Clinique propédeutique	SERGENT
Hydrologie médicale	VILLARD
Professeur sans chaire	ROUVIÈRE

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI	Pathologie médicale.
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BRANCA	Histologie.
BRULÉ	Pathologie médicale.
BUSQUET	Pharmacologie et matière médicale
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CHIRAY	Pathologie médicale.
CLERC	Pathologie médicale.
DEBRÉ	Hygiène.
DUVOIR	Médecine légale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FIESSINGER	Pathologie médicale.
FOIX	Pathologie médicale.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
HARVIER	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.
HOVELACQUE	Anatomie.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEMIERRE	Pathologie médicale.
LÉVY-SOLAL	Obstétrique.
LHERMITTE	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
MATHIEU	Pathologie chirurgicale.
METZGER	Obstétrique.
MOCQUOT	Pathologie chirurgicale.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
RIBIERRE	Pathologie médicale.
RICHET Fils	Physiologie.
TANON	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VERNE	Histologie.
VILLARET	Pathologie médicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

GOUGEROT	Pathologie médicale.
GUÉNIOT	Obstétrique.
RETTERER	Histologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.

AUVRAY	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.
LEREBOULLET	Clinique médicale infantile.
LÉRY	Clinique médicale.
LŒPER	Clinique médicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
RATHERY	Clinique médicale.
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

MAUCLAIRE, agrégé	Chargé de cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes aveugles.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE, A MA MÈRE

En témoignage de ma grande affection et de ma vive reconnaissance.

A MA SŒUR

AUX MIENS ET A MES AMIS

A MES MAITRES

DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE RENNES

MONSIEUR LE PROFESSEUR FOLLET

Directeur de l'Ecole de Médecine
Professeur de Clinique médicale

Dont nous avons été l'externe.

MONSIEUR LE PROFESSEUR MILLARDET

Professeur de Pathologie médicale
Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR BOURDINIÈRE

Professeur d'Hygiène
Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR LE MONIET

Professeur de Clinique chirurgicale

MONSIEUR LE PROFESSEUR HARDOUIN

Professeur de Clinique obstétricale

Dont nous avons été successivement l'interne.

MONSIEUR LE DOCTEUR LE GAL LA SALLE

Professeur suppléant de Pathologie externe

A Monsieur le Docteur BAUDOUIN

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a aidé de ses conseils et de ses travaux. Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre sincère gratitude.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur RATHERY

Professeur de Pathologie expérimentale
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôtel-Dieu
Chevalier de la Légion d'Honneur

A qui nous exprimons notre respectueuse reconnaissance pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A MON JURY DE THÈSE

INTRODUCTION

C'est à Cawley que l'on attribue la découverte du sucre des diabétiques, cet auteur en ayant observé la fermentation alcoolique en 1778 ; déjà en 1674, Willis avait attiré l'attention sur la qualité douce et sucrée de certaines urines et Matthew Dobson, un siècle plus tard, avait recherché, sans succès toutefois, le sucre dans l'urine et le sérum sanguin.

En 1797, Rollo ayant remarqué que la privation de végétaux produisait une diminution du sucre dans l'urine, émit l'opinion que ces substances étaient la cause du diabète. A partir de cette date, les imperfections des méthodes employées conduisent les nombreux auteurs qui étudient la question à des résultats très différents ; c'est ainsi que Nicolas et Gueudeville en 1803, Thénard et Dupuytren en 1806, Wollaston en 1811, Rochoux en 1823, Vauquelin et Segalas en 1825, Soubeyran en 1826, arrivent à des

conclusions contradictoires. Les erreurs tenaient surtout à ce qu'on laissait coaguler le sang à l'air avant de l'analyser, ce qui permettait à la matière sucrée de disparaître ; aussi un progrès sensible fut-il réalisé quand Ambrosiani, en 1835, montra qu'il fallait recueillir le sang et le soumettre à l'examen immédiatement à la sortie du vaisseau ; il précipitait les matières azotées au moyen de l'acétate de plomb, éliminait l'excès de ce métal par un courant d'hydrogène sulfuré, et constatait la fermentation du liquide restant, sous l'action de la levure de bière. C'est grâce à un procédé très semblable que Mac Gregor, deux ans plus tard, arriva à conclure que le sucre se trouvait même dans le sang d'individus sains nourris de végétaux ; Bouchardat, Magendie, confirmèrent ces données. Mais il faut arriver à Cl. Bernard pour avoir des renseignements véritablement précis : Existence, en dehors de la digestion, en dehors du mode d'alimentation, d'une glycémie normale, due à une fonction spéciale du foie ; influence certaine du système nerveux central sur cette glycémie ; possibilité pour un foie détaché de l'animal, lavé et dépourvu de sucre, de fabriquer à nouveau cette substance aux dépens d'un corps préexistant — le glycogène ; tels sont les faits qu'il démontra dans ses recherches entreprises de 1847 à 1855.

Depuis cette époque on a surtout cherché à perfectionner les méthodes de dosage, et à trouver des procédés permettant d'opérer sur des quan-

tités minimes du milieu sucré. Si, en effet, le dosage peut généralement être fait dans des conditions assez simples lorsqu'on s'adresse à des humeurs de l'organisme que l'on peut obtenir facilement et en quantité assez importante — l'urine, par exemple, — il n'en est plus de même quand il s'agit de milieux tels que le sang, le liquide céphalo-rachidien ; outre que ceux-ci ne contiennent que des quantités de sucre très réduites, leur obtention est extrêmement limitée et n'est pas toujours exempte de difficultés ; aussi doit-on demander des qualités toutes spéciales d'exactitude, de simplicité et de rapidité aux méthodes qui les concernent. Disons tout de suite que ces méthodes sont nombreuses et que les conditions que nous venons d'énumérer sont très difficiles à atteindre ; celles-ci paraissent pourtant réalisées au maximum dans le procédé qui forme le sujet de cet ouvrage, procédé découvert et mis au point par MM. Baudouin et Lewin.

Dans cette étude, nous examinerons d'abord rapidement les diverses méthodes qui ont été employées jusqu'à présent pour le dosage des sucres dans le sang ; nous ferons ensuite l'exposé théorique de la méthode de MM. A. Baudouin et J. Lewin, appliquée au sang ; un troisième chapitre sera consacré à l'exposé technique de la question ; nous terminerons en passant en revue ses applications aux autres humeurs de l'organisme : urine, liquide céphalo-rachidien.

Toutefois, avant d'aller plus loin, nous tenons à

exprimer ici nos remerciements les plus vifs à M. le docteur Baudouin, qui a bien voulu nous inspirer le sujet de cette thèse, nous aider de ses conseils et nous permettre de travailler dans son laboratoire.

CHAPITRE PREMIER

PRINCIPALES METHODES EMPLOYEES POUR LE DOSAGE DU SUCRE DANS LE SANG

Trois grands principes ont présidé aux essais de dosage des solutions sucrées et il en est résulté trois principales sortes de procédés :

Un procédé biologique : la Fermentation.

Un procédé physique : la Polarimétrie.

Un procédé chimique : la Réduction.

A. — LA FERMENTATION

La Fermentation, qui fut le premier moyen mis en œuvre, repose sur ce fait que le sucre mis en pré-

sence d'une levure déterminée, se transforme en alcool et acide carbonique. En mesurant la quantité de gaz carbonique dégagé, on peut facilement calculer la quantité de glucose utilisée pour la réaction. Nous n'insisterons pas davantage sur cette méthode qui exige un volume de liquide sucré beaucoup trop considérable et est, à l'heure actuelle, complètement abandonnée.

B. — LA POLARIMÉTRIE

La Polarimétrie est, comme on le sait, basée sur les données suivantes :

1° Certaines substances, dites actives, ont la propriété de dévier le plan de polarisation de la lumière qui les traverse ;

2° L'action rotatoire d'un liquide ou d'une autre substance, appartenant à la molécule même du corps, la déviation du plan de polarisation produite par une colonne de liquide ou un solide, est proportionnelle au nombre de molécules traversées par la lumière, c'est-à-dire à la longueur de la colonne et à la densité de la substance active.

Ce procédé présente l'avantage d'une grande simplicité, mais il est évident que son application rencontre la même difficulté d'ordre pratique que précédemment ; ou bien on se trouve obligé de réaliser une concentration trop forte sous un faible volume et, dans ce cas, une légère erreur de lecture entraîne une erreur très appréciable dans les résultats. Aussi n'en dirons-nous que ces quelques mots, et passerons-nous tout de suite à l'étude du procédé suivant :

C. — LA RÉDUCTION

Quel en est le principe ? Le glucose est un réducteur en vertu de sa fonction aldéhyde, comme le montre sa formule développée :

C — H²OH
C — HOH
C — HOH
C — HOH
C — HOH
C — HO

Mis en présence d'autres corps susceptibles de céder de l'oxygène, il s'emparera donc de ce dernier ; en mesurant, soit la quantité d'oxydant employée, soit celle du produit de l'oxydation, on pourra en déduire le poids du glucose qui aura servi à la réaction. Ces oxydants sont nombreux ; ils sont représentés par certains sels métalliques tels que ceux de cuivre, de bismuth, de mercure, en solution alcaline ; c'est ainsi que le bismuth était employé dans la réaction de Bœttger ; on s'est servi également des ferricyanures, des iodates, de l'acide picrique ; mais la solution la plus usitée est la solution alcaline de cuivre indiquée par Trommer, mise au point par Barreswill et désignée sous le nom de liqueur cupropotassique de Fehling. De quelque manière que l'on procède, il ne faut pas perdre de vue que ces réactions sont faites dans le but d'être appliquées à la physiologie et à la clinique, et qu'elles doivent être astreintes, par conséquent, à certaines considérations indépendantes du simple point de vue chimique. C'est ainsi que les dosages devant être répétés, en général, il faudra pouvoir opérer sur des quantités minimes de sang ; de plus, on sait qu'il existe dans les humeurs de l'organisme des matières azotées qui possèdent, elles aussi, des propriétés réductrices ; il sera donc de la plus grande importance, sous peine de fausser les résultats, d'éliminer ces dernières ou d'employer des réactifs qui ne seront pas sensibles à leur influence ; enfin on ne devra pas négliger non plus les facteurs simplicité et rapidité, indispensa-

bles pour qu'une méthode soit d'un emploi pratique et courant. Voyons ce qu'on est arrivé jusqu'ici à obtenir à tous ces égards.

Pour évaluer les résultats on peut procéder de deux manières : l'une s'adresse au colorimètre, l'autre à l'étude des équations qui traduisent les réactions produites :

a) — MÉTHODES COLORIMÉTRIQUES

La première en date fut la méthode de Cl. Bernard ; mais nous n'en parlerons que pour mémoire, car elle présente de sérieuses difficultés dans l'appréciation du moment exact où la liqueur employée est décolorée ; et nous nous bornerons à citer les procédés de Lewis-Benedict et de Folin-Wu.

1° *Méthode de Lewis-Benedict.*

En 1915 Lewis et Benedict proposèrent un procédé utilisant comme oxydant l'acide picrique. En fin de réaction, celui-ci se trouve transformé en acide picramique et il se produit une teinte jaune qui est estimée au colorimètre. Le principal inconvénient réside ici dans ce fait que des corps azotés non éliminés agissent sur l'acide picrique ; c'est ce qui a fait abandonner ce procédé qui a été remplacé en Amérique par celui de Folin et Wu.

2° *Méthode de Folin-Wu.*

Cette dernière emploie un oxydant du type Feh-

ling ; il y a donc transformation du protoxyde de cuivre en sous-oxyde que l'on fait réagir sur l'acide phospho-molybdique ; on voit alors apparaître une coloration bleue, due au sous-oxyde de molybdène, et variant d'intensité suivant la quantité de glucose. Malheureusement on est obligé de constater que cette intensité n'est nullement proportionnelle à la teneur en sucre ; elle augmente plus vite que celle-ci ; deux causes d'erreur sont de plus à signaler : d'une part, la réoxydation spontanée de l'oxydule au contact de l'air, d'autre part, la présence de composés azotés qui persistent encore, malgré une désalbumination à l'acide tungstique ; enfin la difficulté d'évaluer les nuances se retrouve forcément, comme dans toutes les méthodes colorimétriques.

Pour obvier à ce dernier inconvénient *MM. Fontès et Thivolle* font disparaître la coloration bleue précédente au moyen d'une solution très diluée de permanganate de potasse ; mais, pour ce faire, ils sont conduits à de nombreuses manipulations qui font perdre au procédé ses avantages de simplicité et de rapidité.

Dans le but d'empêcher l'action des corps azotés, *Benedict* a conseillé de se servir d'une liqueur cuproalcaline très riche en citrate de soude et, par là, moins sensible à l'action de ces réducteurs ; il obtient ainsi des chiffres plus faibles que les deux premiers auteurs. S'engageant dans une autre voie, *Harned* essaie de compléter la précipitation des corps azotés,

non plus par l'acide tungstique, mais par le nitrate acide de mercure ; et il obtient ainsi les mêmes résultats que Benedict.

Malgré ces modifications, il persiste toujours une partie des inconvénients que nous avons énumérés, ce qui nous conduit à chercher si les procédés purement chimiques pourront nous donner la précision refusée par la colorimétrie.

b) — MÉTHODES PUREMENT CHIMIQUES

On distingue d'ordinaire, parmi celles-ci, celles qui s'adressent à des quantités relativement importantes de milieu sucré : cinq à dix centimètres cubes — ce sont les macrométhodes, — et celles qui n'ont besoin que de quantités minimes : un dixième de centimètre cube à un centimètre cube — ce sont les microméthodes.

Microméthodes.

La plus connue de ces dernières est la *méthode de Bang*. L'oxydant employé est toujours une liqueur à base de sel de cuivre, mais ici, à mesure que l'oxyde cuivreux se forme, il est transformé en oxyde cuivrique par l'iodate de potassium, à chaud. La quantité d'iodate employée étant en rapport avec la quantité de glucose, il suffit alors de la titrer en fin de réaction au moyen de l'hyposulfite en présence d'iodure de potassium. Cette méthode présente le grand

avantage d'opérer sur de très petits volumes de sang, de l'ordre du dixième de centimètre cube. Toutefois, son application est des plus délicates, demande les plus grandes précautions et, en particulier, nécessite le renouvellement du réactif cupro-alcalo-iodaté, très fréquemment, au moins tous les trois ou quatre jours ; de plus, une cause d'erreur peut venir de ce que l'iodate, à chaud, en milieu alcalin, présente une instabilité très marquée, en présence d'impuretés, même légères, des réactifs, ou d'irrégularités dans le chauffage.

Ces difficultés de réalisation ont incité deux auteurs scandinaves, Hagedorn et Jensen, à préconiser un autre procédé. Celui-ci diffère du précédent à la fois par son oxydant et par le produit employé pour la désalbumination ; les composés azotés sont précipités par l'hydrate de zinc colloïdal, et c'est le ferricyanure de potassium que réduira le glucose ; du ferrocyanure se forme, tandis que la solution, de verte qu'elle était, passe au jaune ; en faisant agir l'excès de ferricyanure sur une solution d'iodure de potassium en milieu acétique, il y a mise en liberté d'iode que l'on peut doser.

Remarquons, en passant, que la réaction d'oxydation est reversible et qu'il est nécessaire de précipiter par un sel de zinc le ferrocyanure qui prend naissance.

Macrométhodes.

Il ne nous reste plus qu'à citer les macrométhodes, tout spécialement la *méthode de Bertrand*. Cet auteur transforme en oxyde cuivrique l'oxyde cuivreux produit par la réduction d'une liqueur du type Fehling ; il emploie pour cela le sulfate ferrique, qui se réduit pendant la réaction à l'état de sel ferreux, et c'est ce dernier que l'on titre par le permanganate de potasse. Simple et précis, ce procédé nécessitait d'importantes quantités de milieu sucré ; aussi Michaelis, en 1914, a-t-il cherché à le modifier, à l'adapter à des doses moindres. Il a réussi d'ailleurs à s'en servir en n'opérant que sur deux centimètres cubes de sang ; mais, dans ce cas, le virage opéré par le permanganate est beaucoup moins net, et surtout, de graves inconvénients surviennent de la part du corps employé pour la défécation ; si le nitrate de mercure utilisé dans ce but remplit parfaitement son office et ne laisse subsister aucune matière protéïque, on constate que, par contre, il est extrêmement difficile à éliminer d'une façon complète, une fois son rôle terminé. On y arrive évidemment par le sulfure d'hydrogène, la poudre de zinc, la tournure de cuivre, mais toutes ces manipulations augmentent considérablement la longueur du procédé car il est nécessaire de faire disparaître toute trace de mercure avant d'ajouter la liqueur cupro-alcaline.

Remarquons que ces complications ne surviendraient pas si l'on se servait comme oxydant d'un

réactif à base de mercure, les quelques traces de ce métal laissées par la désalbumination ne gênant plus en rien, cette seconde partie du dosage. Aussi voyons-nous quelques auteurs s'engager dans cette voie : c'est Knapp qui emploie une solution au cyanure de mercure ; c'est Sachsse qui préconise une liqueur à l'iodure double de mercure et de potassium ; ces deux solutions ne sont d'ailleurs pas utilisées pour le dosage du sucre du sang. Enfin Tachau obtint des résultats excellents en désalbuminisant par le sublimé pendant vingt-quatre heures, à la glacière ; mais il fallait ensuite concentrer dans le vide, réduire une liqueur à base de cyanure de mercure, doser ce cyanure en le transformant en sulfure, accomplir, au total, toute une série d'opérations inapplicables au cas qui nous occupe, à cause de leur complexité, de leur durée, et du volume de sang exigé.

La recherche de composés mercuriels plus faciles à manier ne méritait pourtant pas d'être abandonnée, et c'est en 1926 que le docteur A. Baudouin et J. Lewin, étudiant cette question, arrivèrent à mettre au point un procédé présentant les qualités nécessaires de défécation complète, de simplicité et d'exactitude, procédé que nous allons maintenant exposer.

CHAPITRE II

LA METHODE — SON PRINCIPE SON EXPOSE THEORIQUE

Rappelons que nous considérons ici la méthode dans son application à la recherche du sucre dans le sang ; aussi envisageons-nous en même temps que le dosage proprement dit, le temps préliminaire que constituent la désalbumination et la défécation. Ceci étant, exposons brièvement le principe du procédé.

PRINCIPE DE LA MÉTHODE

I. — On effectue la désalbumination au moyen

II. — On réduit le glucose par une solution alca- d'un sel de mercure.

line à base d'iodure double de mercure et de sodium ; le volume de cette liqueur est calculé de telle sorte qu'il soit toujours supérieur à celui qui correspondrait exactement au sucre de l'extrait de sang ; la réaction peut s'exprimer par l'équation :

Equation 1.

$$Hg\,I^2,\ Na\,I + 2\ Na\,OH = Hg + 3\ Na\,I + H^2O + O$$

Il y a donc précipitation de mercure métallique dont il s'agit maintenant d'évaluer la quantité ; pour y arriver on ajoute de l'iode en quantité déterminée et en excès ; une partie sert à transformer le mercure en iodure mercurique ; le reste est dosé par l'hyposulfite ; de là on déduit facilement la quantité qui a servi à la formation d'iodure et, par conséquent, les quantités de mercure et de glucose.

Tel est le principe ; étudions maintenant d'une façon plus détaillée les différents temps de l'opération :

a) La désalbumination et défécation.

b) La réduction.

c) Le dosage du mercure.

d) Le calcul des résultats.

A. — DÉSALBUMINATION ET DÉFÉCATION

Il nous paraît inutile d'insister beaucoup sur l'importance de cette question ; nous avons suffisamment montré dans le chapitre précédent que l'une des grandes causes d'inexactitude des procédés employés était l'action de certaines substances azotées, en particulier l'acide urique et la créatinine. Nous avons vu que certains auteurs cherchent à éliminer ces substances, que d'autres essaient de trouver des solutions oxydantes qui ne soient pas soumises à leur action. On s'était adressé tout d'abord à la simple ébullition ; mais ce procédé ne donne jamais un liquide suffisamment clair pour permettre de doser de faibles quantités de sucre, et les diverses substances qui ont été préconisées dans le but de produire une clarification sont à rejeter : le blanc d'œuf contenant du sucre, le noir animal retenant du glucose. Cl. Bernard employa la coction en présence de sulfate de soude, mais ses résultats montrent des chiffres trop élevés ; l'emploi de l'alcool, le procédé de Schmidt-Mulheim et Seegen au perchlorure de fer, ne permettent guère plus de précision et exigent, en outre, des manipulations compliquées. Il faut arriver à Patein pour obtenir une technique plus simple et des résultats plus exacts ; la solution de nitrate mercurique employée par ce dernier a été utilisée avec

profit par Bierry et Portier ; d'ailleurs Patein et Dufau ont quelque peu modifié leur premier procédé en cherchant à éliminer l'excès de mercure, non plus par l'hydrogène sulfuré, mais par la poudre de zinc.

C'est une solution de ce type dont se sert M. Baudouin qui avait déjà montré, avec le professeur Gilbert, que, malgré sa teneur élevée en acide urique et en créatinine, l'urine pouvait être privée totalement de corps azotés réducteurs par l'emploi des sels de mercure. Voici la marche à suivre qui est indiquée pour la préparation de ce réactif : « Mettre dans une capsule de porcelaine de un litre, 105 cc. d'acide azotique pur, concentré (40° B° : densité 1,383) ; y ajouter peu à peu, en remuant sans cesse, 145 grammes d'oxyde rouge de mercure, en broyant avec l'agitateur les grumeaux qui tendent à se former. Agiter jusqu'à ce que l'oxyde soit presque entièrement dissous. A ce moment, ajouter 100 cc. d'eau et faire bouillir prudemment. Tout l'oxyde se dissout. On laisse refroidir, on transvase dans une fiole de un litre, on ajoute de l'eau jusqu'à faire 7 à 800 cc., et on verse, en agitant, 35 cc. de soude normale. On complète au litre et l'on filtre ». Après action de ce réactif, la neutralisation sera effectuée au moyen de soude normale faite à partir de la soude pure du sodium.

On pourrait vouloir appliquer à ce réactif les deux reproches qui ont été faits aux sels de mercure, en général ; mais MM. Baudouin et Lewin ont montré

que ces accusations n'étaient nullement fondées ; contrairement à ce que pensent MM. H. Labbé, Nepveux et Nomidis, la quantité de glucose que ce sel serait capable de dégager, par son acidité, aux dépens du sucre protéïdique, est, sinon inexistante, tout au moins inappréciable. Ce fait a été mis en évidence d'une manière très simple : si, au lieu de nous servir du liquide de Patein, de la façon habituelle, c'est-à-dire d'ajouter au sang le réactif d'abord, puis la soude, nous inversons l'ordre d'addition de ces substances, nous pouvons constater que les chiffres de sucre obtenus sont les mêmes ; la conclusion qui s'impose est donc que l'influence de l'acidité du sel est extrêmement réduite.

On a voulu objecter aussi que les sels de mercure pouvaient provoquer des pertes en sucre pouvant atteindre jusqu'à 5 % ; or Bierry et Portier ont constaté que l'erreur ne dépasse jamais 2 %, et M. Baudouin est arrivé à la même appréciation en se servant du nitrate mercurique *en macrométhode*. Quant à l'adsorption qui serait due au coagulum albumineux, il est évident que n'importe quel réactif pourrait la produire ; en tous cas, il est facile de tourner la difficulté en diluant suffisamment le sang ; c'est d'ailleurs ce qui est pratiqué dans le procédé dont nous nous occupons, et il y a lieu de croire que la dilution au trentième est, à cet égard, avantageuse et recommandable.

Bien loin de présenter des inconvénients, le réactif

au nitrate acide de mercure jouit de propriétés très intéressantes :

1° Sa préparation est facile et sa conservation indéfinie.

2° En l'ajoutant au sang volume à volume, on est assuré de déterminer une bonne défécation.

3° Si dans ce mélange on pratique l'adjonction d'un volume de soude normale égal à celui du réactif — ou du sang — on constate que la neutralisation est exactement réalisée.

4° En fin de réaction il subsiste de légères traces de mercure qui seront transformées en iodomercurate lors de la réduction ; mais cette quantité extrêmement faible, inférieure à un milligramme, est négligeable en face du taux de mercure apporté par la liqueur oxydante, comme nous allons le voir dans le paragraphe suivant.

B. — RÉDUCTION

La liqueur destinée à être réduite par l'action du glucose est à base d'iodure double, mais elle se différencie de celle de Sachsse par plusieurs points :

Son mode de préparation, qui la présente en deux solutions ;

La présence de soude, et non de potasse, dans sa composition ;

L'adjonction d'un excès notable d'iodure de sodium.

Le but de cette dernière particularité est de permettre à l'iodure de jouer un rôle, plus tard, dans le dosage du mercure, en dégageant de l'iode au contact du réactif employé (iodate et acide) ; le remplacement de la soude par la potasse a été effectué en vue d'obtenir une réaction plus complète, car on a remarqué que la soude et ses sels avaient, à l'ébullition, une action plus ménagée que la potasse ; enfin, la division de la liqueur mercuro-sodique en deux solutions distinctes ne nuit nullement à la simplicité de l'opération, car il suffit de mélanger, au moment même de l'emploi, volumes égaux des réactifs suivants :

Solution I (iodo-mercurielle) :

Iodure mercurique	3 gr. 60
Iodure de sodium desséché..	12 gr.
Eau distillée q. s. pour	100 cc.

Solution II (alcaline) :

Soude normale préparée avec la soude pure du sodium.

Ces solutions sont inaltérables, à deux conditions : il faut conserver la première à l'abri de la lumière, dans un flacon entouré de papier noir ; quant au flacon qui contient la seconde, on devra prendre soin de ne le fermer qu'avec un bouchon de liége et de proscrire complètement l'emploi du caoutchouc pour cet usage ; cette substance forme en effet avec la soude des composés, dérivés des hydrocarbures non saturés, qui peuvent fixer de l'iode et qui troubleraient les opérations ultérieures. C'est aussi en raison de ces impuretés qu'il faudra préférer la soude pure du sodium à la soude ordinaire du commerce ; il est facile de réaliser une expérience qui montre la différence d'action de ces deux produits : faisons le mélange de 15 cc. d'eau, de 1 cc. de solution I et de 1 cc. de solution II, en nous servant pour celle-ci de soude ordinaire ; en ajoutant de l'iode à ce mélange, mis ou non au bain-marie, on constate qu'une partie de cet iode est retenue par une impureté qui agit sur elle ; il en est de même si l'on supprime la solution I. Au contraire, si nous répétons les mêmes expériences en nous servant de soude pure du sodium, l'iode se retrouve intégralement. Ceci nous permet en même temps de conclure que « la liqueur mercuro-sodique ne donne à blanc aucune réduction dans les conditions du dosage. »

On peut se demander pourquoi on a utilisé la soude au lieu du carbonate de soude ou de potasse, qui est employé dans la plupart des autres techniques ; les

auteurs de la méthode ont remarqué que la soude est plus avantageuse, car elle donne plus de mercure, et, par suite, de plus grandes chutes de burette ; d'autre part, pour être sûr que les résultats sont bien les mêmes avec l'une et l'autre substance, il suffit de jeter les yeux sur les chiffres suivants qui ont été obtenus en dosant la glycémie sur trois sangs :

1er sang :

Méthode à la soude.....	0,79
Méthode au carbonate de soude.	0,79

2e sang :

Méthode à la soude.....	0,88
Méthode au carbonate de soude.	0,92

3e sang :

Méthode à la soude.....	1,71
Méthode au carbonate de soude.	1,70

A quelles doses employer ces réactifs ? Bien que le volume de la solution sucrée puisse varier, comme nous le verrons plus loin, dans des limites assez larges, appliqué à la recherche du sucre dans le sang, il est en général de 10 à 15 cc. ; la quantité de glucose qu'il peut renfermer est comprise entre quatre milligrammes et un vingtième de milligramme, et même moins. Soit donc une solution sucrée de 15 cc. ; on y ajoutera un centimètre cube de la solution iodo-

mercurielle n° I et un centimètre cube de la solution alcaline n° II. Les lignes qui suivent permettront de comprendre pourquoi ces proportions ont été ainsi établies :

1° La quantité d'iodure mercurique apportée par un centimètre cube de la solution I est de 36 milligrammes. Après expérimentation, on s'est rendu compte qu'elle était susceptible de produire l'oxydation d'environ 8 milligrammes de glucose ; or ce chiffre est bien supérieur, comme nous venons de le voir, à la dose maxima qui peut se présenter.

2° La solution sucrée doit être neutre ; cette *condition indispensable* étant réalisée, on s'aperçoit que tous les composants du réactif sont également neutres, si ce n'est le centimètre cube de soude normale ; or, en fin de réaction, le volume total du mélange est de 17 cc., ce qui donne une alcalinité au dix-septième normale. Cette faible alcalinité est néanmoins suffisante pour assurer la régularité de l'opération et pour diminuer notablement la sensibilité de la liqueur aux corps azotés réducteurs qui auraient pu échapper à la défécation.

Toutes les conditions sont donc réalisées pour que les réactions se produisent d'une manière satisfaisante. Une fois les mélanges effectués dans une fiole d'Erlenmeyer, on plonge celle-ci jusqu'au col dans un bain-marie *bouillant à gros bouillons* ; on l'y laisse trois minutes, puis on retire et on refroidit en

plongeant dans l'eau froide. Ajoutons qu'il est aisé de conduire plusieurs réductions simultanément grâce à un dispositif que MM. Baudouin et Lewin ont fait établir, et qui permet d'immerger six fioles à la fois ; il suffit seulement que la masse d'eau employée pour le bain-marie soit suffisante pour que sa température ne se trouve pas sensiblement abaissée.

A ce moment le mercure se précipite, il ne reste plus qu'à le doser. Toutefois, avant de passer à la description de cette nouvelle opération, nous devons signaler quelques propriétés très importantes que présente cette réduction d'une liqueur mercuro-sodique et sur lesquelles insistent MM. Baudouin et Lewin :

1° « *Le précipité de mercure n'a aucune tendance à l'oxydation.* »

Pour le prouver, on peut procéder de la manière suivante : on prépare deux fioles identiques ; après réduction et refroidissement, on dose le mercure dans l'une tandis qu'on fait passer dans l'autre, par aspiration ménagée, un courant d'air pendant dix minutes ; le dosage du mercure dans cette dernière donne les mêmes résultats que dans la première.

2° « *La réduction du mercure par une même quantité de glucose est, dans de larges limites, indépendante de la quantité d'eau dans laquelle ce glucose est dissous.* »

On s'en rendra compte d'une façon immédiate en examinant les résultats obtenus au moyen de préparations dont nous donnons ci-dessous le mode de composition :

Fiole n° 1..	1 cc.	solution de glucose	+ 4 cc. d'eau
— 2..	1 cc.	—	+ 6 cc. 5 —
— 3..	1 cc.	—	+ 9 cc. —
— 4..	1 cc.	—	+ 11 cc. 5 —
— 5..	1 cc.	—	+ 14 cc. —
— 6..	1 cc.	—	+ 19 cc. —

Toutes ces solutions dans lesquelles varie la concentration du glucose sont traitées de la même façon : on ajoute dans chacune d'elles un centimètre cube de chaque liqueur I et II ; on met trois minutes au bain-marie ; après refroidissement, on ajoute de l'iode à raison de 5 cc. d'iode au cinquantième normal. En dosant l'excès à l'hyposulfite au cinquantième normal, les chiffres que l'on obtient sont identiques ou très voisins.

	Hyposulfite
Fiole n° 1	4 cc. 39
— 2	4 cc. 41
— 3	4 cc. 40
— 4	4 cc. 40
— 5	4 cc. 40
— 6	4 cc. 40

On observerait d'ailleurs la même concordance si l'on répétait des expériences analogues en faisant varier, non plus de degré de dilution de glucose, mais seulement celui de *l'alcalinité*.

3° « *La réduction se fait extrêmement vite et semble, dans de larges limites, indépendante du temps de chauffage.* »

Cette fois, nous préparons des fioles identiques que nous traitons, après refroidissement, comme dans l'expérience précédente. Le tableau suivant, qui place en regard les temps de chauffage et les chiffres d'hyposulfite obtenus, résume les résultats obtenus :

	Temps de chauffage.	Quantités d'hyposulfite.
Fiole n° 1 ..	1 minute	4 cc. 40
— 2 ..	2 minutes	4 cc. 40
— 3 ..	3 —	4 cc. 40
— 4 ..	5 —	4 cc. 41
— 5 ..	7 —	4 cc. 39
— 6 ..	10 —	4 cc. 40
— 7 ..	15 —	4 cc. 40

Les auteurs de la méthode font remarquer que cette rapidité de la réaction et surtout son indépendance

vis-à-vis du chauffage semblent bien indiquer qu'elle correspond à une réaction définie — de nature encore indéterminée — dans laquelle une molécule de glucose fixerait environ 2,5 atomes d'oxygène ; ceci dépasserait donc de beaucoup le stade acide glucosique obtenu par Hefter et Blanchetière en faisant bouillir du glucose avec de l'oxyde jaune de mercure.

Quoi qu'il en soit, les propriétés que nous venons d'énumérer sont d'une très grande utilité dans les études cliniques et physiologiques, ainsi que le démontreront plusieurs applications de la méthode.

C. — DoSAGE DU MERCURE

Nous avons vu plus haut, en exposant le principe de la méthode, que le dosage du mercure était pratiqué au moyen de l'iode. Sous quelle forme cet iode va-t-il être employé ?

On pourrait ajouter *l'iode en nature*. La liqueur, une fois refroidie, possédant une réaction alcaline due à la soude, il faudrait alors neutraliser au moyen de l'acide chlorhydrique ou sulfurique, puis ajouter avec une pipette de précision la quantité voulue d'iode décinormal ; on ferait dissoudre le mercure par agitation, et quand il aurait complètement dis-

paru, on évaluerait l'excès d'iode au moyen de l'hyposulfite.

Toutefois, ce procédé a été laissé de côté, car, si on laisse à elle-même une solution d'iode décinormal, on peut s'apercevoir que ,au bout d'un certain temps, son titre n'est plus le même et a baissé dans des proportions assez sensibles ; en outre, cette solution présente vis-à-vis de l'iode naissant le désavantage de produire une dissolution beaucoup moins rapide de l'iodure mercurique.

C'est donc l'*iode à l'état naissant* auquel on doit donner la préférence. Pour l'obtenir, on se servira de la réaction qui consiste à mettre en présence de l'iodate et de l'iodure en milieu acide, réaction qui s'exprime par l'équation :

Equation 2.

$$IO^3K + 5.\ KI + 3\ SO^4H^2 = 6.\ I + 3\ SO^4K^2 + 3\ H^2O$$

En réalité, la quantité d'iodure nécessaire est apportée, comme nous l'avons déjà fait remarquer, par la solution I, iodo-mercureille, que nous avions chargée en iodure de sodium ; d'autre part, le peu de stabilité de l'iodate de sodium en présence d'acide sulfurique ne permet pas l'emploi de ce sel ; la for-

mule précédente se trouve donc modifiée de ce fait et doit s'écrire :

Equation 3.

$$2.\ IO^3\,K + 10.\ NaI + 6.\ SO^4\,H^2 = 12.\ I + SO^4\,K^2$$
$$+ 5.\ SO^4\,Na^3 + 6.\ H^2\,O$$

ce qui n'a d'ailleurs, au point de vue pratique, aucune importance, puisque les mêmes proportions sont gardées. L'alcalinité de la liqueur qui vient d'être refroidie après la réduction commence par être neutralisée par une partie de l'acide, puis la réaction ci-dessus se produit. L'iode mis en liberté attaque le mercure pour donner de l'iodure mercurique ; l'excès est évalué au moyen de l'hyposulfite normal au cinquantième ou au centième, et, vers la fin du dosage, l'addition d'un peu de réactif de Tromsdorff permet d'apprécier avec exactitude le moment où l'iode a complètement disparu.

Comment calculer la quantité d'iodate à utiliser ? Nous savons que un centimètre cube de la solution I employée pour la réduction fournit 36 milligrammes de biodure, soit 16 milligrammes de mercure ; c'est donc le maximum que l'iode pourra avoir à transformer. Il faudrait pour cela 20,3 milligrammes d'iode ; mais on s'est aperçu qu'en réalité la quantité nécessaire n'excédait jamais 12,7 milligrammes, ce qui correspond à 1 centimètre cube d'iode décinormal et permet d'éviter de trop fortes chutes de

burette. Or un litre d'iode décinormal est produit par un soixantième de molécule d'iodate, soit 3 gr. 5666, puisque celle-ci pèse 214 grammes. Pour un centimètre cube d'iode décinormal, il faudra donc 1 centimètre cube d'une solution d'iodate à 3 gr. 5666 par litre ou 2 centimètres cubes de la solution suivante, que nous adopterons :

Solution III :

Iodate de potassium pur	1 gr. 783
Acide sufurique à 5 % en volume q. s. p.	1.000 cc.

L'acide dont on se sert est l'acide pur pour analyse à 65-66° B^{e} ; cette concentration à *cinq pour cent en volume* permet une conservation indéfinie de la solution.

L'hyposulfite de soude employé est une solution au cinquantième ou au centième normale, obtenue par dilution d'hyposulfite normal ; si l'on prend la précaution de préparer cette dernière avec soin, avec de l'eau soigneusement distillée, sa conservation est également très bonne ; d'ailleurs, même les dilutions au cinquantième et au centième se conservent longtemps dans les burettes automatiques dont nous parlerons plus loin et qui simplifient singulièrement toutes les manipulations. Si pourtant on a des raisons de craindre un changement de la concentration, on pourra étalonner l'hyposulfite au moyen de la solution d'iodate qui, elle, est fixe ; il suffira de se rap-

peler que pour correspondre à 1 cc. d'iode décinormal, donc à 2 cc. de la solution d'iodate, il faut 5 cc. d'hyposulfite normal au cinquantième, ou 10 cc. d'hyposulfite centinormal.

La composition des réactifs étant ainsi précisée, les quelques remarques qui suivent permettent de juger que les doses employées sont largemnt suffisantes :

1° L'équation (3) donne comme proportions :

$IO^3 K$ = 1 molécule, soit	214 grammes
Na I = 5 molécules, soit	750 grammes
$SO^4 H^2$ normal = ...	6 litres

Pour les 3,5666 milligrammes d'iodate utilisés, il faut donc 12,5 milligrammes d'iodure de sodium et 0 cc. 1 d'acide sulfurique normal ; d'autre part, l'alcalinité à neutraliser est au dix-septième normale en soude. Les 2 cc. d'acide à 5 % en volumes, apportés par la solution III équivalant à 3 cc. 5 de soude normale, sont donc en quantité plus que suffisante pour saturer l'alcalinité et produire la réaction. Quant aux 12 mgr. 5 d'iodure réclamés. ils sont surabondamment fournis par la liqueur mercurielle n° I, dont le centimètre cube en contient 120 milligrammes.

2° Toutefois, MM. Baudouin et Lewin font observer un fait important : « Théoriquement, disent-ils, le centimètre cube d'iode décinormal pourrait trans-

former le mercure précipité jusqu'à concurrence d'une quantité de métal correspondant à 4 milligrammes de glucose. *En pratique, il n'en est rien. Le mercure exige en effet, pour se dissoudre rapidement, un excès d'iode.* Pour les quantités de mercure correspondant à 1 milligramme de glucose et au-dessous, la dissolution est presque instantanée. Entre 1 et 2 milligrammes, elle se ralentit. Au-dessus de 2 milligrammes, elle devient très lente. » Il est facile de voir s'il reste du mercure non dissous ; cependant, il pourrait arriver qu'on en laisse passer quelques traces, ou, en tous cas, il faudrait attendre plus ou moins longtemps et retarder ainsi la marche des réactions. Aussi convient-il de procéder de la manière suivante :

La dissolution est-elle immédiate ? C'est qu'il s'agissait de petites quantités de mercure. — Si elle ne se produit pas aussitôt, on agite un peu la fiole après l'avoir bouchée avec un bouchon de liège pour éviter qu'il ne se produise de légères pertes d'iode pendant cette agitation. Ceci peut suffire. Autrement, on attend deux ou trois minutes en remuant deux ou trois fois. S'il persiste encore quelques grains de mercure, on ajoute une seconde fois 2 cc. de solution d'iodate, ce qui parfait rapidement la dissolution ; il faudra évidemment tenir compte de ce fait dans les calculs ultérieurs.

3° Enfin, pour que cette dissolution soit facile, il

est bon de ne pas attendre que le mercure soit rassemblé par précipitation et repos prolongé, car elle est d'autant plus rapide que le métal est à l'état le plus divisé ; la centrifugation y met obstacle d'une façon encore plus prononcée.

Signalons, à ce propos, qu'en étudiant le liquide surnageant après centrifugation, MM. Baudouin et Lewin ont démontré que le mercure était bien le seul composant à agir sur l'iode. En effet, celui-ci n'est nullement influencé par le liquide ainsi obtenu à partir d'une solution de glucose pur, réduite par la liqueur mercuro-iodique ; donc, « *les produits d'oxydation du glucose n'ont aucune action sur l'iode.* » En procédant de la même façon avec des filtrats de sang, on constate également que « *les filtrats de sang ne renferment pas de substances étrangères non réductrices et agissant sur l'iode.* »

Ces dernières considérations nous permettent d'aborder le calcul des résultats sans avoir à nous préoccuper d'aucune cause d'erreur.

D. — CALCUL DES RÉSULTATS

Occupons-nous d'abord de rassembler toutes les données du problème :

a) En étudiant la manière dont s'unissent le mercure et l'iode pour former de l'iodure mercurique, on peut voir, d'après la relation $Hg + I^2 = Hg\ I^2$, que 200 grammes de mercure correspondent à 2 litres d'iode normal, ou, ce qui revient au même :

1 mgr. de mercure équivaut à 1 cc. d'iode centinormal,

ou 2 mgr. de mercure équivalent à 1 cc. d'iode au cinquantième normal.

b) Le paragraphe précédent vient de nous apprendre, d'autre part, que 1 cc. d'iode décinormal, soit 2 cc. de solution d'iodate, correspondait à 10 cc. d'hyposulfite centinormal, ou encore :

1 cc. d'iode centinormal correspond à 1 cc. d'hyposulfite centinormal.

c) Pour savoir quelle est la correspondance du glucose avec le mercure — donc avec l'hyposulfite — MM. Baudouin et Lewin ont réduit 2 cc. de la liqueur mercuro-iodique par des solutions de glucose pur, à titre croissant, chaque solution correspondant à 15 cc. de liquide. Voici les résultats de leurs expériences, rapportés à la quantité d'hyposulfite centinormal qu'il a fallu ajouter :

GLUCOSE (en milligrammes)	HYPOSULFITE CENTINORMAL (en centimètres cubes)
—	—
0,1	9,75
0,2	9,50
0,4	9,005
0,5	8,76
0,6	8,51
0,8	8,04
1	7,52
1,5	6,28
2	5,05
2,5	3,79
3	2,56
3,5	1,30
4	0,06

Il est facile de s'apercevoir que si l'on se représente ces résultats par un graphique, la courbe est, à de faibles erreurs près, représentée par une ligne droite; c'est donc que, dans les limites étudiées, le mercure séparé est proportionnel au glucose. Retenons aussi la quantité d'hyposulfite correspondant à 1 cc. de glucose, soit 7 cc. 52.

Nous avons maintenant à notre disposition tous les éléments nécessaires pour notre calcul.

Supposons que, dans le dernier temps de dosage, la quantité d'hyposulfite centinormal versée soit n cc. ; c'est (*b*) qu'il restait dans la liqueur n cc. d'iode centinormal. Or, on avait ajouté sous forme d'iodate 1 cc. d'iode décinormal ou 10 cc. d'iode centinormal ; la quantité d'iode employée pour transfomer le mercure en iodure mercurique est donc $[10 - n]$ cc.; il s'était par conséquent précipité (*a*) : $10 - n$ milligrammes de mercure.

Cette dernière relation nous montre que pour 1 milligramme de glucose il faut une quantité de mercure égale à $10 - 7{,}52 = 2{,}48$; et puisque le mercure séparé est proportionnel au glucose, on peut écrire, en représentant par x la quantité de glucose cherchée :

$$\frac{x}{10 - n} = \frac{1}{2{,}48} \qquad x = \frac{10 - n}{2{,}48}$$

Remarque.

La solution d'iodate, faite avec soin, est juste et stable ; si la solution d'hyposulfite est préparée de son côté avec beaucoup de précautions, il y a correspondance exacte ; mais, du fait de la dilution au cen-

tième de l'hyposulfite normal, il y a souvent de légères discordances. Par exemple, les 2 cc. d'iodate correspondront à 9,94 d'hpyosulfite dilué : celui-ci sera donc un peu trop fort.

Supposons qu'il ait fallu n cc. dans le dosage. Pour être rigoureux, il faut calculer la quantité correspondant à ces n cc. d'hyposulfite exactement centinormal. Il faudra une quantité q un peu plus grande, donnée par :

$$\frac{9{,}94}{10} = \frac{n}{q} \qquad q = \frac{10\,n}{9{,}94}$$

C'est cette quantité qui devra être soustraite de 10 pour calculer le glucose. On aura :

$$x = \frac{1}{2{,}48}\left[10 - \frac{10\,n}{9{,}94}\right] = \frac{10}{9{,}94}\,\frac{9{,}94 - n}{2{,}48}$$

Dans le cas envisagé, on pourra négliger le facteur $\frac{10}{9{,}94}$, mais si discordance entre l'iodate et l'hyposulfite était notablement plus grande, il faudrait en tenir compte.

CHAPITRE III

TECHNIQUE — RESULTATS

Maintenant que nous connaissons les réactions diverses sur lesquelles est basée la méthode et que nous sommes à même de nous servir des résultats obtenus, voyons comment, au laboratoire, il conviendra de procéder.

A. — LA PRISE DE SANG

Nous n'avons pas l'intention de rapporter ici les théories qui ont été émises sur la nature des substances réductrices du sang, ni sur la constitution des sucres que l'on isole par la désalbumination ; ceux-

ci sont vraisemblablement polymorphes, mais, comme l'ont montré en particulier Maase et Tachau, le glucose en forme la plus grande partie. Nous ne nous occuperons pas non plus de discuter le mode de répartition du sucre entre le plasma et les globules, pour savoir s'il est préférable d'opérer sur le sang total ou sur le plasma centrifugé ; la plupart des auteurs s'accordent actuellement pour penser que, *in vivo*, la grande majorité du glucose se trouve dans le plasma ; mais qu'il se partage entre le plasma et les globules, *dès que le sang est extrait des vaisseaux*, et cela, sans qu'aucun anticoagulant puisse s'y opposer. En pratique, il faudra donc doser le sucre dans le sang total.

Comme pour tout autre examen, le sang peut être extrait aux dépens du réseau capillaire, du système veineux ou du système artériel.

Ce dernier peut être ponctionné chez l'homme à l'artère radiale ou à l'artère poplitée, au moyen d'une aiguille fine, mais ce moyen est peu usité, tout au moins en France; il faut remarquer toutefois, comme les recherches de Cl. Bernard, et, plus récemment, celles de Lépine et Boulud, l'ont établi, que la teneur en sucre du sang veineux est un peu inférieure à celle du sang artériel. Ce dernier se rapproche, à ce point de vue, du sang capillaire qui est d'une obtention plus facile et d'un emploi plus courant ; il suffit de produire, avec un vaccinostyle ou une lancette, une piqûre au doigt ou au lobule de l'oreille ; mais il

faut que cette piqûre soit suffisante pour que le sang coule en gouttes serrées, sans qu'on ait besoin d'exercer de pression ; autrement, il en résulte un mélange de sang et de lymphe qui fausse les résultats. Ce procédé trouve son indication quand on est obligé d'exécuter des examens répétés à court intervalle, mais si les dosages à effectuer ne doivent pas être fréquemment renouvelés, il est préférable de s'adresser à la ponction veineuse. Celle-ci se pratique, comme d'ordinaire, au pli du coude. Après les préparatifs d'usage, on ponctionne la veine à l'aide d'une aiguille assez large, montée sur une seringue calibrée ; il est indispensable de se servir d'un matériel sec, car des traces d'eau suffisent à amorcer la glycolyse ; si la seringue est soigneusement étalonnée, on peut très bien s'en servir pour mesurer le centimètre cube de sang ; autrement, on prend une quantité de sang un peu plus grande, on la fait écouler dans un petit verre, et on prélève le centimètre cube nécessaire au moyen d'une pipette exacte.

Ces précautions sont indispensables, car la première condition, pour obtenir de bons résultats, est d'avoir une verrerie rigoureusement graduée et vérifiée ; pour réduire au minimum le temps des manipulations, M. Baudouin se sert de burettes à zéro automatique et à remplissage automatique, construites d'après ses indications. La burette d'hyposulfite est de 10 cc., chaque centimètre cube portant cinquante divisions, ce qui permet de lire facilement

le centième de centimètre cube ; la burette donnant cinquante gouttes au centimètre cube, il faut donc, à la fin de l'opération, faire poindre à l'extrémité effilée des demi-gouttes ou des quarts de goutte que l'on cueille le long de la paroi de la fiole. La pipette employée pour verser la solution sulfurique d'iodate est également à remplissage et à zéro automatiques et permet de débiter à volonté un ou deux centimètres cubes.

B. — DÉSALBUMINATION ET DÉFÉCATION

Il faut exécuter ici un détail de technique très important, sur lequel ont particulièrement insisté les auteurs de la méthode ; ils font remarquer que « le caractère et les propriétés du précipité albumineux produit par le réactif nitro-mercurique sont très variables avec la manière d'opérer. Quand on fait agir le réactif, puis la soude, sur du sang pur ou peu dilué (deux à quatre fois), on a un coagulum sans aucun caractère de gelée, qui filtre très rapidement et donne une grande quantité de filtrat (23 à 25 cc. quand la dilution finale est de 30 cc.). Au contraire, quand les réactifs sont ajoutés à un sang dilué huit, dix fois, ou davantage, le précipité

se forme sous l'aspect d'un gel noirâtre qui filtre plus lentement et donne moins de liquide. » Lorsqu'on étudie à ce point de vue plusieurs échantillons de sang, on peut constater que le degré de dilution le plus avantageux varie avec chacun d'eux ; cependant, on obtiendra dans tous les cas des résultats très satisfaisants et un laquage complet des globules rouges, en opérant sur un sang dilué quatre ou cinq fois avec de l'eau distillée.

On prendra donc un verre à pied de 50 cc. environ, muni d'un agitateur ; on y verse d'abord 4 cc. d'eau distillée, puis on ajoute le centimètre cube de sang avec une seringue ou une pipette qu'on prendra soin de laver, comme d'ordinaire. Dès que le sang est laqué, on fait agir 1 cc. de réactif nitromercurique ; on agite et on voit se former un coagulum noirâtre qui s'épaissit d'abord, puis se fluidifie ; l'addition de 1 cc. de soude normale faite avec de la soude pure vient compléter ce premier temps ; on versera toujours goutte à goutte et on agitera soigneusement, pour éviter des concentrations locales qui pourraient provoquer des réactions secondaires. Le mercure en excès est en majeure partie précipité à l'état d'oxyde jaune ; après agitation, puis attente d'une ou deux minutes, on complète à 30 cc. en versant, au moyen d'une burette, 23 cc. d'eau distillée. On agite encore énergiquement et on verse dans une éprouvette de 30 cc., à travers un petit filtre à plis. Disons, en passant, que celui-ci

doit être en cellulose pure ; les filtres ordinaires du commerce contiennent tous un apprêt, source de substances réductrices qui fausseraient notablement les résultats si l'on opérait sur des quantités de sang de l'ordre de 0 cc. 2, par exemple ; pour les utiliser, il est nécessaire de les laver à l'eau bouillante et de les faire sécher à l'étuve.

La liqueur est donc filtrée. On peut remarquer quelquefois un léger louche, dû à une trace d'oxyde jaune, et dont on se débarrasse aussitôt en repassant sur le filtre. Nous avons vu dans le chapitre précédent que, une fois cette opération terminée, la liqueur est parfaitement désalbuminée ; nous pouvons constater maintenant que :

Le filtrat est clair comme de l'eau de roche ;

Le filtrat est parfaitement neutre.

Cette indifférence vis-à-vis du papier tournesol bleu ou rouge s'obtient d'ailleurs sans qu'on ait besoin de prendre des précautions minutieuses dans la mesure des réactifs mercuriques et sodiques ; les variations relativement assez grandes qui peuvent y être apportées sans altérer le résultat seraient permises, pour MM. Baudouin et Lewin, grâce aux albumines du coagulum qui sembleraient « agir comme tampon ».

C. — RÉDUCTION

Il y a avantage, nous l'avons vu, à opérer sur des quantités de glucose allant de un demi-milligramme à un milligramme, pour assurer une dissolution rapide du mercure dans l'iode.

Si l'on a affaire à une glycémie normale, de l'ordre de un gramme par litre, on aura donc d'excellents résultats en prenant un volume de filtrat correspondant à la moitié de la solution, soit 15 cc. Comme l'on obtient facilement 23 à 25 cc., cela permettra, en cas de dosages multiples un lavage aisé de la pipette. Nous verrons plus loin la marche à suivre quand on s'attend à de fortes hyperglycénies ou hypogycémies.

Les 15 cc. sont versés dans une fiole d'Erlenmeyer en verre d'Iéna, de cinquante centimètres cubes, en verre mince, et qui sera bouchée avec un simple tampon de coton. On y ajoute 1 cc. de solution iodo-mercurique et 1 cc. de soude normale.

Trois faits peuvent se produire : dans la grande majorité des cas, aucun trouble ne se montre pendant le mélange ; parfois, quand il existait un petit excès de nitrate mercurique dans le filtrat, on peut observer un léger louche d'iodure mercurique qu'une agitation fait rapidement disparaître ; très excep-

tionnellement persiste une coloration jaunâtre, d'aspect colloïdal, qui n'a d'ailleurs aucune importance au point de vue des résultats.

Par contre, aussitôt après les trois minutes de chauffage au bain-marie, le métal se précipite sous la forme de grains très fins qui se déposent d'autant plus lentement que leur quantité est plus faible ; quand la quantité de glucose est très minime, la liqueur peut rester limpide et seul le dosage démontre la présence du mercure. Ce dosage, nous le répétons, doit être pratiqué aussitôt que la solution a été refroidie par contact avec de l'eau froide, afin d'éviter que le mercure ne se dépose trop longtemps au fond de la fiole. On ajoute, au moyen d'une pipette, 2 cc. de la solution acide d'iodate, ce qui produit la dissolution complète du mercure, en même temps qu'apparaît une coloration jaunâtre caractéristique.

On porte alors la fiole sous la burette d'hyposulfite au cinquantième ou au centième normal, et on fait tomber ce réactif goutte à goutte, jusqu'à ce que la teinte jaunâtre disparaisse presque entièrement ; quelques gouttes de réactif de Tromsdorff permettent à ce moment de parfaire le dosage de l'excès d'iode. La fin de l'opération peut ainsi être déterminée avec beaucoup de précision. Il ne faut pas s'étonner de voir, au bout d'un certain temps, la liqueur bleuir à nouveau ; la cause en est dans la production d'iode aux dépens de l'acide iodhydrique qui est fourni par l'action de l'acide sulfurique sur l'iodure et qui

s'oxyde à l'air ; cette oxydation est d'ailleurs très lente et n'influe en rien sur le dosage ; on peut même remarquer qu'elle est plus lente dans les extraits de sang que dans les solutions d'iode dans l'eau distillée.

Dès que la décoloration a été obtenue, il ne reste plus qu'à lire sur la burette la division à laquelle l'hyposulfite s'est arrêté et à faire le calcul. La quantité de glucose qui a produit la réduction, égale à $\frac{10 - n}{2,48}$ milligrammes, correspond avec la dilution que nous avons employée, à un demi-centimètre cube de sang ; donc, celui-ci renferme $\frac{10 - n}{1,24}$ milligrammes par centimètre cube, ou le même chiffre en grammes par litre.

. . . . . .

Nous rapportons ci-après, afin de mettre en évidence la simplicité de cette technique, les termes mêmes dans lesquels MM. Baudouin et Lewin en résument les différents temps :

RÉSUMÉ DE LA TECHNIQUE

« On place dans un verre à pied 4 cc. d'eau distillée : on y ajoute 1 cc. de sang, ensuite 1 cc. de

réactif nitro-mercurique, puis 1 cc. de soude normale, tout cela peu à peu et sous forte agitation.

Après quelques minutes de repos, on ajoute 23 cc. d'eau pour compléter à 30 cc. On filtre sur filtre à analyse préalablement plissé.

Le filtrat, clair et incolore, est neutre. Dans une fiole d'Erlenmeyer de 50 cc., on place dans l'ordre :

15 cc. de filtrat ;

1 cc. de liqueur d'iodo-mercurate ;

1 cc. de soude normale.

On plonge dans un bain-marie bien bouillant ; on laisse trois minutes ; on immerge dans l'eau froide.

On ajoute, dès refroidissement, 2 cc. de la solution acide d'iodate correspondant à 1 cc. d'iode décinormal. Dès que le mercure a *complètement* disparu, on titre l'excès d'iode au moyen d'hyposulfite centinormal, en ajoutant, tout à fait à la fin, quelques gouttes de réactif de Transdorff. »

D. — RÉSULTATS

Les chiffres obtenus pour la glycémie normale par la technique que nous venons d'exposer sont ceux que donnent les méthodes modifiées de Benedict et

de Folin ; ils suffisent à montrer que les substances azotées réductrices ont bien été éliminées. Voici les résultats de dix déterminations chez des sujets normaux :

0,814 ; 0,806 ; 0,70 ; 0,82 ; 0,90

0,92 ; 0,70 ; 0,84 ; 0,69 ; 0,93

Un excellent moyen de vérifier l'exactitude du procédé est d'ajouter à un sang dont la glycémie est connue une quantité déterminée de glucose, et de chercher si l'on retrouve intégralement celle-ci ; six expériences réalisées en diluant un centimètre cube de sang dans quatre centimètres cubes d'eau renfermant un milligramme de glucose (autrement dit en ajoutant au centimètre cube de sang 1 mgr. de glucose), ont montré une très bonne approximation :

Mme F.....	0,95	1,93
M. B.....	0,96	1,96
M. C.....	0,76	1,74
Mme M.....	0,69	1,65
M. X.....	0,83	1,82
M. B... (diabétique)	1,12	2,12

Le cas de ce dernier malade permet d'aborder une question importante. Les états précomateux que l'on peut observer chez les diabétiques sont, comme on le sait, dus à la présence dans le sang de corps acétoniques ; ceux-ci ne sont-ils pas suceptibles de troubler les réactions ? Cette action serait possible, car,

dans les conditions où se fait la désalbumination, c'est-à-dire à froid, l'acétone est peu ou pas précipité par le réactif nitro-mercurique et passe dans le filtrat ; mais il faudrait en outre que ce corps soit en quantité suffisante ; or, Mariott et Hubbard ont trouvé comme *maximum pour la somme acétone + acide diacétique* : 65 mgr. par litre de sang, ce qui donne moins de un dixième de milligramme par centimètre cube. En préparant deux échantillons de 1 cc., l'un de sang pur, l'autre de sang auquel on a ajouté 1 cc. d'un solution d'acétone pure à 1/10e de milligramme par centimètre cube, puis en procédant au dosage, on peut constater que la dépense supplémentaire d'iode centinormal est d'environ 0 cc. 24, d'où une majoration voisine de deux décigrammes de glucose par litre de sang. Mais dans quels cas se produit l'acidose ? On ne l'observe que dans des diabètes graves, à l'occasion d'états comateux ou précomateux, c'est-à-dire quand le sang contient de grandes quantités de sucre : six, huit, dix grammes. L'erreur précédente, qui serait importante dans une glycémie normale, se trouve de ce fait considérablement diminuée et ramenée à 2 ou 3 %. Quant aux diabètes légers ou de gravité moyenne, ils permettent de la négliger complètement et rendent inutile le moyen qui consiste à se débarrasser de l'acétone en faisant passer un courant d'air dans le filtrat.

E. — CAS PARTICULIERS

Les résultats que nous avons signalés s'appliquent à des sangs qui possèdent une glycémie normale ou voisine de la normale, et dont on a pu obtenir au moins un centimètre cube. De l'absence de l'une ou de l'autre de ces conditions dérivent quelques cas particuliers que nous allons envisager.

1. — *Dosage sur de très petites quantités de sang* (0 cc. 2)

Il est facile d'obtenir, par piqûre, au moins 0 cc. 2 de sang. Celui-ci est recueilli dans une pipette de 0 cc. 2, soigneusement jaugée à la balance.

On place dans un petit verre à pied 1 cc. d'eau distillée ; on y ajoute en lavant la pipette les 0 cc. 2 de sang ; puis, successivement, 0 cc. 2 de réactif nitro-mercurique et autant de soude normale, et l'on attend quelques minutes ; on verse alors 10 cc. d'eau distillée, ce qui porte le volume à 12 cc.

On jette sur un petit filtre, *bien dépourvu d'apprêt et de matières réductrices* ; on prélève 8 cc. du filtrat que l'on additionne de 0 cc. 5 de liqueur iodo-mercurielle et de 0 cc. 5 de soude normale.

Le chauffage, le refroidissement et l'addition de 2 cc. de la solution d'iodate s'effectuent comme pré-

cédemment, et l'on dose également à l'hyposulfite centinormal. Le calcul montre qu'en représentant par n le nombre de centimètres cubes d'hpyosulfite ajouté, la teneur en glucose par litre, exprimée en grammes, est donnée par la formule :

$$\frac{10 - n}{2{,}48} \times \frac{3}{2} \times 5$$

C'est dans ce cas, surtout, que l'on devra observer des précautions minutieuses et opérer par fractions de gouttes dans le dosage final, car une erreur de *un centième de centimètre cube d'hyposulfite centinormal* cause une erreur de trois centigrammes ; l'emploi de l'hyposulfite au deux-centième normal permettra d'atteindre plus facilement la précision nécessaire. Les chiffres suivants, obtenus en opérant simultanément sur 1 cc. et 0 cc. 2 des mêmes sangs, montrent la concordance des résultats :

	1 cc.	0 cc. 2
1)	0,88	0,90
2)	1,34	1,30
3)	0,96	1
4)	1,20	1,20
5)	3,16	3,16

II. — *On a affaire à une forte hyperglycémie.*

Supposons que, par l'examen clinique, et surtout par l'analyse de l'urine, on soit conduit à prévoir une glycémie très élevée ; il sera alors préférable de réduire la quantité de filtrat mis en œuvre et de prendre 10 cc., 5 cc. ou même 3 cc. seulement. On étendra, avec de l'eau distillée, à 15 cc., et on tiendra naturellement compte de cette dilution dans les calculs.

III. — *Il s'agit d'une hypoglycémie.*

Dans ce cas, moins important d'ailleurs, on pourra ne diluer qu'à 20 cc. et prendre 15 cc. de filtrat. On peut également opérer sur 2 cc. de sang, 2 cc. de chacun des réactifs, et étendre le tout à 30 cc. Cette faculté de faire varier la teneur en sucre et d'adapter ainsi le même procédé aux cas extrêmes, est permise grâce à la propriété que nous avons énoncée plus haut en montrant l'indépendance de la réduction du mercure et de la concentration de la solution glucosée.

CHAPITRE IV

DOSAGE DU SUCRE DANS LES AUTRES HUMEURS DE L'ORGANISME

A. — DOSAGE DU SUCRE DANS LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN

La seule modification apportée à la technique que nous avons exposée pour le sang est due à la faible teneur en albumine du liquide céphalo-rachidien ; la désalbumination sera donc beaucoup plus facile et demandera de moindres quantités de réactifs. Les 4 cc. d'eau distillée recevront encore 1 cc. du liquide à étudier, mais, cette fois, on n'y ajoutera que 0 cc. 2 de solution nitro-mercurique et 0 cc. 2 de soude normale. Après deux ou trois minutes, on complète à 30 cc.; on filtre et on opère sur 15 cc., comme

précédemment. On obtient encore de cette façon des résultats très précis, dont nous donnons quelques exemples :

	Glycémie	Glycorachie
N° 1 (tumeur cérébrale)....	1,50	0,69
N° 2 (syringomyélie)	0,96	0,75
N° 3 (syphilis médullaire)..	0,86	0,50
N° 4 — ..	0,76	0,62
N° 5 — ..	0,70	0,60

B. — DOSAGE DU SUCRE DANS L'URINE

Ce n'est pas dans les fortes glycosuries que la méthode est suceptible de rendre des services ; il est plus simple et plus rapide, dans ce cas, de se servir du polarimètre. Par contre, ce dernier est inapplicables aux faibles glycosuries, aux glycuries physiologiques, et doit être remplacé par le procédé de réduction au mercure, seul capable d'éliminer les substances réductrices autres que le sucre.

a) *Glycuries physiologiques.*

Des recherches importantes faites par MM. Gilbert

et Baudouin et publiées en 1911 dans le *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, il résulte que l'urine normale, soigneusement débarrassée des corps azotés, contient encore des substances réductrices. Quelques années auparavant, en 1908, M. Baudouin avait déjà étudié ces substances et discuté leur nature. Sont-elles composées de glucose ? Elles n'en contiennent probablement que fort peu, car leur étude au moyen de la lumière polarisée montre que celle-ci est le plus souvent déviée à gauche. Faut-il les considérer comme des conjugués glycuroniques ? La polarisation permet aussi d'écarter cette hypothèse. Il semblerait plutôt qu'elles seraient représentées par des pentoses, car les extraits d'urine préparés donnent la réaction de Tollens à la phloroglucine.

Quoi qu'il en soit, ces glucides existent dans l'urine normale en quantité assez variable : 0 gr. 50 à 1 gr. par litre, en général. Ces chiffres sont de l'ordre de ceux que nous trouvions pour le sucre du sang ; la même méthode peut donc bien être appliquée. La technique employée sera identique, si ce n'est une légère modification qui doit intervenir dans la défécation ; la concentration du sang, sa teneur en composés azotés, en urée, présentent en effet une fixité qui ne se retrouve plus dans l'urine ; aussi les quantités de réactif nitro-mercurique et de soude devront-elles être adaptées à chaque cas particulier.

C'est dans ce but que M. Baudouin fait opérer, dans son laboratoire, de la manière suivante :

« On place dans un verre à pied 4 cc. d'eau et 1 ou 2 cc. d'urine ; on ajoute, au moyen d'une burette, du réactif nitro-mercurique jusqu'à ce qu'un essai à la touche fait sur une bouillie de bicarbonate de soude donne une couleur rougeâtre. On ajoute alors de la soude normale en essayant à la touche sur du papier de tournesol : on va jusqu'à neutralité. Toutes les quantités étant mesurées, on ajoute de l'eau jusqu'à faire un volume de 30 cc.; on filtre ; on prélève 15 cc. du filtrat et on continue comme pour le sang. »

b) *Faibles glycosuries.*

Dans les faibles glucosuries, on peut être gêné dans l'appréciation des résultats par la présence de substances réductrices autres que le glucose, la créatinine et l'acide urique en particulier ; suivant l'alcalinité du milieu, on aura des réactions très variables, allant du précipité rouge le plus typique au précipité sale, jaune verdâtre, le moins caractéristique. Ces faits, bien étudiés par M. Grimbert et par MM. Gilbert et Baudouin, montrent la nécessité de réaliser, ici encore, une désalbumination et une défécation soigneuses par les sels de mercure.

Il sera alors avantageux d'employer le procédé que nous venons de décrire à propos des glycuries ; mais celles-ci étant aux glycosuries comme la gly-

cémie normale est à l'hyperglycémie, il conviendra d'opérer comme nous le faisions en présence de de grandes quantités de sucre et de ne prendre qe 5 cc. ou 3 cc. du filtrat, au lieu de 15 centimètres cubes.

CONCLUSIONS

Nous venons d'exposer une méthode de dosage du sucre dans le sang et les autres humeurs de l'organisme.

I. — Le faible volume de solution sucrée sur lequel elle opère — 0 cc. 2 à cc. — permet sans inconvénient la répétition des examens.

II. — L'emploi de sels de mercure pour la désalbumination et la réduction donne d'une façon constante des résultats précis.

III. — Tous les réactifs employés sont d'une préparation et d'une conservation faciles.

IV. — La simplicité du matériel nécessaire, des manipulations et du calcul des résultats, réduit au minimum la durée de l'opération.

Ces remarques nous conduisent à conclure que de réels services peuvent être rendus par ce procédé appliqué à la Clinique et à la Physiologie.

Vu : *Le Doyen*,
ROGER.

Vu : *Le Président de Thèse*,
RATHERY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

Ambrosiani. — Annal. Universali di medic., Milano, 1835.

Aronssohn. — Contribution à l'étude du ferment glycolytique du sang. (Thèse de Paris, 1902.)

Bang. — Der Blutzucker, Wiesbaden, 1913.

— Mikromethoden zur Blutunterschung, München, 1920.

A. Baudouin. — Etude sur quelques glycémies ; la glycémie expérimentale. (Thèse Paris, 1908-1909.)

— Rapport au XV[e] Congrès Français de Médecine, Strasbourg, 1921.

A. Beaudouin et J. Lewin. — Bull. de la Soc. de Chimie Biol., T. IX, n° 3, mars 1927.

Cl. Bernard. — Leçons sur le diabète et la glycémie animale. (Paris, 1877.)

Bertrand. — Mise au point de la méthode de dosage du sucre. (Bull. Soc. Chim. de France, 20 décembre 1906.)

Bierry et Portier. — C. R. Soc. Biol., 1902.

Denigès. — Nouvelle méthode pour le dosage clinique du sucre. (Gaz. hebd. des Sciences méd., Bordeaux, 29 oct. 1922.)

Ege. — Répartition du sucre dans le sang des animaux. (R.C. Soc. Biol., 1920.)

Folin et Wu. — A system of blood analysis. (Journ. of Biol. Chem., 1919.)

Folin. — The determination of sugar in blood and normal urine. (J. of Biol. Chem., febr. 1926, vol. 67).

Fontès et Thivolle. . . Microdosage du glucose sur un centimètre cube de sang ou de liquide cyhalo-rachidien. (C. R. Soc. Biol., 1921.)

— Recherches expérimentales sur le microdosage de substances glucidiques réductrices du sang. (Bull. Coc. Chimie Biol., avril 1927, T. IX, n° 4.)

Foster. — Studies on carbonydrate metabolism and some comparaisons of blood sugar concentration in venous blood and finger blood. (Journ. of Biol. Chem., VLV, février 1923.)

Gilbert et Baudouin. — La glycémie alimentaire. (C. R. Soc. Biol., 19 décembre 1908.)

— L'épreuve de la glycémie alimentaire. (Bull. Soc. Méd. Hôp., 8 juillet 1910.)

— Recherche et dosage des hydrates de carbone de l'urine normale. La glycurie physiologique (Journal de Physiologie et de Pathologie générale, juillet 1911.)

Guillaumin. — Sur le dosage des petites quantités de sucres réducteurs dans les liquides de l'organisme. (J. Pharm. et Chim., 1er nov. 1920.)

Hagédorn et Jensen. — Zur Mikrobestimmung des Blutzuckers mittels Ferricyanid. (Bioch. Zeitschrifft., 1923, T. 135.

K. M. Hansen. — Investigations on the blood sugar in Man. (Copenhague, 1923, 224 pp.)

Harned. — The Sugar Content of Blood. (J. of Biol. Chem., 1925, vol. 65.

Hollinger. — Bioch. Zeits., XVII, 1910.

R. S. Hubbard. — Détermination of the acetone bodies in blood. (J. Biol. Chem., 1921, XLIX.)

H. Labbé, F. Nepveux et M. Nomidis. — Etude critique de la méthode de Bang. (J. Pharm. et Chim., 16 juillet 1922.)

Lépine et Boulud. — C. R. Ass. Sc., oct. 1906 et oct. 1907.

Lewis et Benedict. — A method for the estimation of sugar in small quantities of blood. (Journ. of Biol. Chem., 1915, XX.)

C. Maase et H. Tachau. — Vergeichende Blutzuckerbestimmung en durch Polarisation und Reduktion methoden. (Zeitschrift für Klinische Medizin, 1915.)

Mc K. Marriott. — Acetone bodies content of blood in acidosis. (J. Biol. Chem., 1914, XVIII.)

Michaelis. — Eine Mikroanalyse des Zuckers im Blut. (Bioch. Zeits., VII, 1908.)

Schenk. — Pflügersarchive, LV., 1894.

Schmidt-Mulheim. — Archiv. für Anatomie u. Physiologie, 1877.

Thénard et Dupuytren. — Nouveau Journal de Médecine, août 1806.)

Thépénier. — Les sucres du sang. (Thèse, Paris, 1924.)

Tiedmann et Gmelin. — Recherches expérimentales sur la digestion. (Trad. française de Jourdan, Paris, 1927.)